

PCT

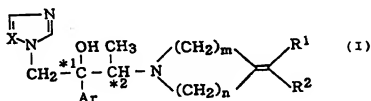
世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/06, 403/06, A61K 31/40, 31/445	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/26734  (43) 国際公開日 1994年11月24日(24.11.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/00737 (22) 国際出願日 1994年5月2日(02.05.94)  (30) 優先権データ JP 特願平5/132931 1993年5月10日(10.05.93) JP  (71) 出願人 (本国を除くすべての指定国について) 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒113 東京都文京区本駒込二丁目2番8号 Tokyo, (JP)  (72) 発明者/出願人 (本国についてのみ) 内藤基彦 (NAITO, Takanobu)(JP/JP) 小森清仁 (KOBAYASHI, Haruhito)(JP/JP) 小倉常雄 (OGURA, Hiromobu)(JP/JP) 永井基典 (NAGAI, Kiyoshi)(JP/JP) 西田時子 (NISHIDA, Tokiko)(JP/JP) 有可 正 (ARIKA, Tadashi)(JP/JP) 橋尾 守 (YOKOO, Momo)(JP/JP) 中藤孝子 (NAKAHASHI, Satoko)(JP/JP) 〒607 京都府京都市山科区段ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 中央研究所内 Kyoto, (JP)  (74) 代理人 弁護士 朝日前泰太, 外 (ASAHI, Saito et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区台町二丁目2番22号 NSビル Osaka, (JP)	(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : AZOLYLAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 アゾリルアミン誘導体

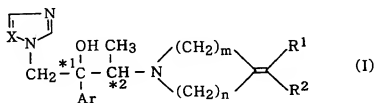


(57) Abstract

An antifungal agent containing as the active ingredient a compound represented by general formula (I) or an acid-addition salt thereof, in particular, one having an absolute configuration of (R, R) at the asymmetric carbon atoms or an acid-addition salt thereof.

## (57) 要約

一般式 (I) :



で表される化合物またはその酸付加塩、とくにその不斉炭素の絶対配置が (R, R) である化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤が開示されている。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AM	アルミニウム	CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	MC	モナコ	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CO	コロンビア	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン				

(1)

## 明 細 書

アゾリルアミン誘導体

## 技術分野

本発明は、人および動物の真菌疾患にたいして有効で  
5 あり、さらに農園芸用または工業用防カビ剤としても有  
効であるアゾリルアミン誘導体に関する。

## 背景技術

分子中にトリアゾリル基あるいはイミダゾリル基など  
のアゾリル基とピペリジノ基、ピロリジノ基あるいはモ  
10 ルホリノ基などのアミン環をともに有するアゾリルアミ  
ン誘導体については特開昭57-140768号公報お  
よび英国特許GB2159148A号公報に記載されて  
いるが、いずれも抗真菌作用などの面から医薬品として  
十分な効果を有しているとはいいがたい。またアミン環  
15 上にメチレン基あるいは置換メチレン基を有する化合物  
についての開示はない。

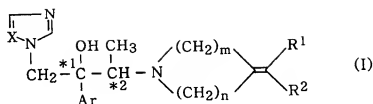
本発明はアミン環上にメチレン基あるいは置換メチレ  
ン基を有することを特徴とする、強い抗真菌活性を示す  
新規アゾリルアミン誘導体を提供することにある。

## 発明の開示

20

本発明は一般式(1)：

( 2 )



(式中、A<sup>r</sup>は無置換またはハロゲン原子およびトリ  
フオロメチルから選ばれた置換基 1~3 個で置換された  
フェニル基を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異な  
5 って水素原子、低級アルキル基、無置換またはハロゲン  
原子および低級アルキル基から選ばれた置換基 1~3 個  
で置換されたアリール基、アルケニル基、アルキニル基、  
またはアラルキル基を示し、m は 2 または 3 を示し、n  
は 1 または 2 を示し、X は窒素原子または CH を示し、  
10 \*1、\*2 は不斉炭素を示す) で表される化合物または  
その酸付加塩を提供するものである。

前記一般式(1)で示される化合物としては、とりわけ\*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)であるもの、\*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である一般式(1)で表される化合物またはその酸付加塩を含み、他の光学異性体を含んでいる混合体であるものが好ましい。

また、本発明は前記一般式（I）で示される化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤、さらに、前記化合物を用いた真菌感染症の治療方法を提供するのである。

發明を実施するための最良の形態

前記一般式 (I) において、置換されたフェニル基と

(3)

してはハロゲン原子およびトリフルオロメチルから選ばれた1～3個の置換基を有するフェニル基であり、たとえば2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、  
5 2-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニルまたは4-プロモフェニルなどがあげられ、低級アルキル基としてはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、  
10 n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチルなどの炭素数1～6の直鎖、分岐鎖または環状アルキル基があげられ、無置換アリール基としては、たとえばフェニル、ナフチルまたはビフェニルなどがあげられ、置換アリール基としては、たとえば2, 4-  
15 ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-プロモフェニル、4-tert-ブチルフェニルまたは4-ニトロフェニルなどがあげられ、アルケニル基としては、たとえばビニル、  
20 1-プロペニルまたはスチリルなどがあげられ、アルキニル基としては、たとえばエチニルなどがあげられ、アリール基としては、たとえばベンジル、ナフチルメチルまたは4-ニトロベンジルなどがあげられる。

25 一般式(1)で表される本発明化合物は分子内に不斉炭素を2個以上有しており光学異性体およびジアステレオマーが存在する。光学異性体は一般的な光学分割の手法により、あるいは不斉合成の手法により両対掌体をえ

## (4)

ることができる。またジアステレオマーの分離は分別再結晶やクロマトグラフィーなどの通常の分離法を用いてそれぞれの異性体をえることができる。一般式(1)はこれらの異性体の一つまたは混合物を包含する。

- 5 これらの中でも、不斉炭素の絶対配置が(R, R)であるものがとくに強力な抗真菌作用を有しており、とりわけ好ましく用いられる。

一般式(1)で示される本発明の化合物の代表例としては、たとえば(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフル  
10 オロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、  
15 (2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、  
20 (2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール、  
25 (2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-イミダゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2R, 3R)-2-(4-クロロフェニル)-3-

(5)

- 5      - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H  
- 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-  
オール、(2 S, 3 S) - 2 - (4-クロロフェニル)  
- 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 -  
10      (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン  
- 2-オール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (4-クロロ  
フェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル)  
- 1 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)  
15      ブタン-2-オール、(2 R, 3 R) - 2 - (4-クロ  
ロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イ  
ル) - 1 - (1 H-イミダゾール-1-イル) ブタン-  
2-オール、(2 S, 3 S) - 2 - (4-クロロフェニ  
ル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1  
20      - (1 H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オー  
ル、(2 R S, 3 R S) - 2 - (4-クロロフェニル)  
- 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 -  
(1 H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、  
(2 R, 3 R) - 2 - (4-トリフルオロメチルフェ  
ニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1  
25      - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタ  
ン-2-オール、(2 S, 3 S) - 2 - (4-トリフル  
オロメチルフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジ  
ン-1-イル) - 1 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール  
- 1-イル) ブタン-2-オール、(2 R S, 3 R S)  
- 2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4  
-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H-1,  
2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、  
(2 R, 3 R) - 2 - (4-トリフルオロメチルフェニ

(6)

- ル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1  
 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2S, 3S) - 2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル)  
 5 - 1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2RS, 3RS) - 2 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2S, 3S) - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2RS, 3RS)  
 10 - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2S, 3S) - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 - (1H-イミダゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2R, 3R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 -



(7)

(4-エチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 S, 3 S-2-(2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-エチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-エチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 R, 3 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-プロピリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 S, 3 S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-プロピリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-プロピリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 R, 3 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-n-ブチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 S, 3 S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-n-ブチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、(2 R S, 3 R S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - (4-n-ブチリデンピペリジン-1-イル) - 1 - (1 H - 1, 2, 4-トリ



(9)

- 5      シン-2-オール、(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-シクロプロピルメチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-シクロヘキシルメチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-シクロヘキシルメチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-シクロヘキシルメチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-ベンジリデンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-ベンジリデンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2RS, 3RS)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-ベンジリデンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-イソプロピリデンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、(2S,

( 10 )

- 3 S) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 -  
 ( 4 - イソプロピリデンピペリジン - 1 - イル ) - 1 -  
 ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ブタン  
 - 2 - オール、( 2 R S, 3 R S ) - 2 - ( 2, 4 - ジ  
 5 フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - イソプロピリデンピペ  
 リジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリア  
 ザール - 1 - イル ) ブタン - 2 - オール、( 2 R, 3 R )  
 - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ジ  
 フェニルメチレンピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 H  
 10 - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ブタン - 2 -  
 オール、( 2 S, 3 S ) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフ  
 ェニル ) - 3 - ( 4 - ジフェニルメチレンピペリジン -  
 1 - イル ) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール -  
 1 - イル ) ブタン - 2 - オール、( 2 R S, 3 R S ) -  
 15 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - ジフ  
 ェニルメチレンピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 H -  
 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ブタン - 2 - オ  
 ール、( 2 R, 3 R ) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェ  
 ニル ) - 3 - ( 4 - プロペニリデンピペリジン - 1 - イ  
 20 ル ) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イ  
 ル ) ブタン - 2 - オール、( 2 S, 3 S ) - 2 - ( 2,  
 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - プロペニリデ  
 ンピペリジン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - ト  
 リアゾール - 1 - イル ) ブタン - 2 - オール、( 2 R S,  
 25 3 R S ) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 -  
 ( 4 - プロペニリデンピペリジン - 1 - イル ) - 1 -  
 ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル ) ブタン  
 - 2 - オール、( 2 R, 3 R ) - 2 - ( 2, 4 - ジフル

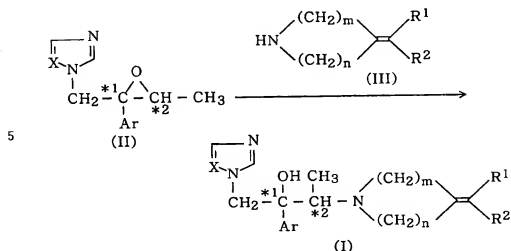
( 11 )

オロフェニル) - 3 - ( 4 - プロピニリデンビペリジン  
- 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) ブタン - 2 - オール、( 2 S, 3 S) - 2  
- ( 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 4 - プロピ  
5 ニリデンビペリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1, 2,  
4 - トリアゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール、  
( 2 R S, 3 R S) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニ  
ル) - 3 - ( 4 - プロピニリデンビペリジン - 1 - イル)  
- 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)  
10 ブタン - 2 - オール、( 2 R, 3 R) - 2 - ( 2, 4 -  
ジフルオロフェニル) - 3 - ( 3 - メチレンビペリジン  
- 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) ブタン - 2 - オール、( 2 S, 3 S) - 2  
- ( 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - ( 3 - メチレ  
15 ンビペリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 -  
トリアゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オール、( 2 R  
S, 3 R S) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル) -  
3 - ( 3 - メチレンビペリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1  
H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ブタン - 2  
20 - オール、( 2 R, 3 R) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロ  
フェニル) - 3 - ( 3 - メチレンピロリジン - 1 - イル)  
- 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル)  
ブタン - 2 - オール、( 2 S, 3 S) - 2 - ( 2, 4 -  
ジフルオロフェニル) - 3 - ( 3 - メチレンピロリジン  
25 - 1 - イル) - 1 - ( 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール  
- 1 - イル) ブタン - 2 - オール、および ( 2 R S, 3  
R S) - 2 - ( 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 -  
( 3 - メチレンピロリジン - 1 - イル) - 1 - ( 1 H -

(12)

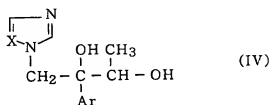
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、などがあげられる。

一般式(I)で表される本発明化合物は以下に示す方法によって製造することができる。



(上記式中、Ar、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、mおよびnは前述したものと同意義を示す。)

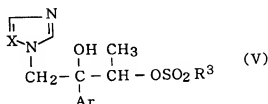
すなわち、一般式(II)で表されるエポキシ化合物と一般式(III)で表されるアミン誘導体を反応させることにより一般式(I)で表される化合物に導くことができる。一般式(II)で表されるエポキシ化合物は特開平2-191262号公報などに記載されているとき、たとえば一般式(IV)：



15 (式中、ArおよびXは前述したものと同意義を示す)

(13)

で表される化合物を塩基存在下に式  $R^3 SO_2 - O - S$   
 $O_2 R^3$  または  $R^3 SO_2 - Z$  (式中、 $R^3$  は低級アル  
 キル基、ハロゲン化低級アルキル基または置換されてい  
 てもよいフェニル基を示し、Z はハロゲン原子などの脱  
 離基を示す。) を有する化合物と反応させることにより、  
 化合物 (V) :



をえ、これに塩基を反応させる方法などによりえられる。  
 一般式 (I I I) で表されるアミン誘導体は公知の合  
 成法 (たとえば Chem. Pharm. Bull. 41 (11) 1971-1986  
 (1993)) により、あるいは本発明の参考例に記載され  
 ている方法などによりえることができる。

なお、アミン誘導体が塩基などの酸との塩のばあい  
 は水酸化ナトリウムなどの無機塩基あるいはトリエチルア  
 ミンなどの有機塩基であらかじめ、あるいは反応液中で  
 中和し遊離のアミンとして使用される。

反応は通常、水または有機溶媒あるいは水と有機溶媒  
 の混合溶液を用いて、あるいは無溶媒で行われる。有機  
 溶媒としては出発化合物と反応しないものであればよく、  
 たとえばメタノール、エタノール、n-プロパノール、  
 イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノ  
 ール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グ  
 リセリンまたはメチルセルソルブなどのアルコール類、  
 テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはジメトキシエタ

(14)

ンなどのエーテル類、N、N-ジメチルホルムアミドまたはN、N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどが単独あるいは混合液として使用される。

- 5 上記反応系においては、有機溶媒のみよりも、反応系に1~80 v/v %の水を添加すると反応が円滑に進行する。

- 反応溶液中の各原料の使用量は、化合物(11)に対して1~20倍モルの化合物(111)を使用する。
- 10 反応温度は室温~200℃、好ましくは50~150℃である。反応時間は1時間~72時間である。

反応終了後、溶媒を留去し再結晶またはクロマトグラフィーなどの手段により精製することにより一般式(1)で表される本発明化合物が単離される。

- 15 一般式(1)で表される本発明化合物は必要に応じて、医薬として許容される塩、たとえば塩酸、硫酸、硝酸、磷酸または臭化水素酸などとの無機酸塩、フマル酸、マレイン酸、酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはトルエンスルホン酸などとの有機酸塩
- 20 とすることができる。

つぎに、上記一般式(1)で表される本発明化合物の抗真菌活性について述べる。なお、以下の試験に使用する被験化合物番号は後に記載する実施例番号を引用した。

#### 1. 最小発育阻止濃度(MIC)の測定

- 25 カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans* ATCC-10259)については合成アミノ酸培地(SAAMF培地)を用いた液体培地希釈法により被験化合物のMICを測定した。すなわち2倍段階希釈系列の薬液3μlに、最終



(15)

菌濃度  $1 \times 10^3$  cells/ml になるように接種した S A A M F 培地  $300 \mu\text{l}$  を加え、 $35^\circ\text{C}$  で 2 日間培養後、菌の発育を阻止する被験化合物の最小濃度をもって MIC とした。カンジダ・アルビカンス以外の菌についてはサブロー寒天培地を用いた寒天平板希釈法により MIC を測定した。すなわちジメチルスルホキシドに溶解して  $10 \text{ mg/ml}$  の濃度になるように調製した被験薬剤溶液を、ジメチルスルホキシドでさらに 2 倍段階希釈した液  $0.1 \text{ ml}$  を滅菌シャーレにとり、サブロー寒天培地  $9.9 \text{ ml}$  を加え充分に混和し薬剤添加平板を作成し、 $10^6$  cells/ml に調製した菌浮遊液  $5 \mu\text{l}$  をマイクロプランター（株式会社佐久間製作所製）を用い接種した。アスペルギルス・フミガタス (*Aspergillus fumigatus* NI-5561) とクリプトコッカス・ネオホルマンス (*Cryptococcus neoformans* NI-7496) は  $30^\circ\text{C}$  で 48 時間、トリコフィトン・メンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes* KD-01) は  $30^\circ\text{C}$  で 7 日間培養後、菌の発育を阻止する被験化合物の最小濃度をもって MIC とした。それらの結果を表 1 に示す。比較対照化合物としてクロトリマゾールおよびフルコナゾールを用いた。

供試菌名略号は下記の通りである。

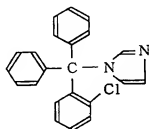
菌名	略号
<i>Candida albicans</i> ATCC 10259	C. a.
<i>Cryptococcus neoformans</i> NI-7496	Cr. n.
<i>Aspergillus fumigatus</i> NI-5561	A. f.
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> KD-01	T. m.

表 1 に本発明の実施例の化合物の各種真菌に対しての抗真菌力（最小発育阻止濃度 MIC）を示す。

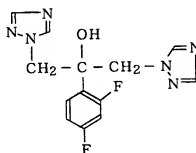
表 1

被験化合物 (実施例番号)	最小発育阻止濃度 (MIC ( $\mu$ g/ml))			
	試 験 菌			
	C.a.	Cr.n.	A.f.	T.m.
1	< 0.025	0.05	0.05	0.39
2	< 0.025	0.1	0.1	0.39
3	0.39	0.78	> 100	50
4	< 0.025	< 0.025	0.05	< 0.025
5	< 0.025	0.025	0.05	0.1
6	< 0.0125	0.2	6.25	3.13
7	0.025	0.05	0.39	0.39
8	< 0.025	0.1	0.2	0.78
10	< 0.025	0.025	0.1	0.39
12	< 0.025	0.1	0.2	0.78
13	0.1	0.39	0.78	1.56
14	< 0.025	0.39	0.39	0.78
クロトリマゾール	0.025	0.2	0.78	0.39
フルコナゾール	0.39	12.5	> 100	> 100

クロトリマゾール :



フルコナゾール :



( 17 )

以上の結果から、一般式 ( I ) で示される本発明の化合物、とりわけ絶対配置が ( R , R ) であるものが、従来の抗真菌剤に比べてきわめて高い活性を有することがわかる。

- 5      また、クロトリマゾールおよびフルコナゾールとの比較から、本発明化合物のごとき、メチレン基を有するアミン環が結合した化合物が、驚くべき高い活性を示すことがわかる。

## 2. 感染治療実験

- 10    ( 1 ) モルモット白癬感染モデルに対する効果  
Hartley 系雄性モルモット ( 体重 400 - 500 g ) の背部の皮膚の毛を抜き軽くサンドペーパーで皮膚を摩擦した。トリコフィトン・メンタグロフィテス ( *Trichophyton mentagrophytes* KD-04 ) の小分生子浮遊液  
15    (  $10^7$  cells / ml ) の 0.1 ml を皮膚面に滴下し、ガラス棒で擦り込み感染させた。被験化合物はポリエチレングリコール 400 - エタノール ( 75 : 25 ) に 1 % 溶液となるように溶解し、感染 3 日目から 1 日 1 回、10 日間、0.2 ml を塗布治療した。最終治療 2  
20    日後に動物をエーテル麻酔で屠殺し、感染部位から 10 個の皮膚組織片を切り出し、サブロー寒天培地上で 7 日間培養した。抑制率は次式より算出した。

抑制率 ( % )

$$= ( 1 - \text{菌陽性組織片数} / \text{全組織片数} ) \times 100$$

- 25    その結果を表 2 に示す。対照化合物としてクロトリマゾールを用いた。

表 2

群	抑制率 (%)
感染無処置対照群	0
基剤対照群	0
実施例 1 の化合物	98
クロトリマゾール	20

( 2 ) モルモット皮膚カンジダ感染モデルに対する治療効果

Hartley 系雄性モルモット ( 体重 400 - 500 g ) の背部の皮膚の毛を抜きカンジダ・アルビカンス ( *Candida albicans* KC-36 ) 胞子浮遊液 (  $5 \times 10^7$  cells / ml ) の 0.1 ml を皮膚面に滴下し、ガラス棒で擦り込み感染させた。感染を容易にするためプレドニソロン 30 mg / kg を感染 1 日前、感染当日および感染 4 日後に皮下投与した。被験化合物はポリエチレングリコール 400 - エタノール ( 75 : 25 ) に 1 % 溶液となるように溶解し、感染 2 日目から 1 日 1 回、3 日間、0.2 ml を塗布治療した。最終治療 2 日後に動物をエーテル麻酔で屠殺し、感染部位から 10 個の皮膚組織片を切り出し、カンジダ G S 培地栄研 ( 栄研化学株式会社 ) 上で 7 日間培養した。抑制率は前記と同様の式より算出した。その結果を表 3 に示す。対照化合物としてクロトリマゾールを用いた。

[ 以下余白 ]

( 19 )

表 3

群	抑制率 (%)
感染無処置対照群	4
基剤対照群	8
実施例 1 の化合物	98
クロトリマゾール	96

以上 1、2 の試験から本発明化合物は広範囲でかつ強力な抗真菌作用を有することが認められた。

### 3. マウス急性毒性試験

- 5 5 週令の I C R 雄性マウスを使用し、実施例 1 の化合物をポリエチレングリコール 200 に溶解し皮下および経口投与した。結果を表 4 に示す。

表 4

投与量	死亡数 / 使用匹数	
	皮下	経口
1000mg/kg	0/3	0/3
500mg/kg	0/3	0/3
250mg/kg	0/3	—
125mg/kg	0/3	—

- 10 上表に示されるように本発明の化合物の毒性は低いと考えられる。

本発明化合物は強い抗真菌活性を有しているうえ、毒性も低いものである。一般式 ( I ) で表される本発明化

(20)

化合物を有効成分とする抗真菌剤は、ヒトを含む哺乳動物において、とくにカンジダ属、トリコフィトン属、ミクロスポラム属、エピデルモフィトン属、マラセジア属、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、アスペルギルス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、ヒストプラズマ属またはプラストミセス属の菌種による局所および全身性の真菌感染症の治療に用いることができる。本発明の化合物を有効成分とする抗真菌剤は、ヒトおよび動物の真菌感染症に有用であるばかりでなく、農園芸用防カビ剤または工業用防カビ剤などとしても有用である。

一般式(1)で表される本発明の化合物を有効成分とする抗真菌剤は化合物単独またはこれと液体または固体の製剤上の補助成分、たとえば賦形剤、結合剤、希釈剤と混合してなるもので、外用塗布、経口または非経口的に投与することができる。また、必要に応じて他の薬剤を調合させてもよい。

外用剤として投与するばあい、クリーム剤、液剤、軟膏剤、眼軟膏剤、座剤、腔剤、パウダー、乳剤などの剤形が調製可能である。調製するにあたっては、油性基剤または乳剤性基剤などを用いて調製することができ、有効成分の好ましい含量は0.1～10重量%である。投与量は患部の広さおよび症状によって適宜調節すればよい。

経口投与のばあい、粉末、錠剤、顆粒剤、カプセル剤またはシロップとして使用され、さらには皮下、筋肉内または静脈内注射剤などの注射剤としても使用される。

投与量は患者の年齢、体重および個々の条件により異

(21)

なるが、成人1日あたり有効成分として10mg～10g、好ましくは50mg～5g程度であり、投与方法としては上記1日あたりの投与量を1回ないし数回にわけて投与する。

- 5 以下に実施例および参考例をあげて本発明についてさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定されるものではない。

なお、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは重クロロホルム(CDC1<sub>3</sub>)溶液中、内部標準としてテトラメチルシラン  
10 を使用し、JNM-EX270型スペクトルメーター(日本電子株式会社製)により測定し、ケミカルシフト(δ)値はppmで示した。また、高速液体クロマトグラフィー(以下、HPLCと略す)は光学活性カラム、キラルセル(CHIRALCEL)OJ(4.6mm×  
15 25cm、ダイセル化学工業(株)製)を用い、LC-6A(HPLC装置、(株)島津製作所製)にて測定した。

#### 実施例1

(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)  
20 -3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

4-メチレンピペリジン塩酸塩1.336gに50%水酸化カリウム水溶液11.2mlを加え、攪拌溶解後  
25 エチルエーテル20mlで抽出し、水層をさらにエチルエーテル10mlで抽出し、有機層を合わせエチルエーテルを留去した。残留物にエタノール3ml、(2R, 3S)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-メ

( 22 )

チル-2-[ ( 1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-  
 イル) メチル] オキシラン 251 mg、蒸留水 3 ml を  
 順次加え、85℃油浴上で24時間加熱還流した。反応  
 後反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル 20 ml および  
 5 蒸留水 20 ml を加え有機層を分離した。水層をさらに  
 酢酸エチル 10 ml で抽出し先の有機層と合わせ飽和食  
 塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後溶媒を留  
 去した。残留物をシリカゲル 8 g を用いた HPLC に付  
 し、酢酸エチル/ヘキサン (4:1~3:1) の混合溶  
 10 媒で溶出し表題の化合物 188 mg をえた。収率 54.  
 0%。エーテル/ヘキサン混合溶媒から再結晶を行い、  
 融点 86-87℃を有する純品をえた。

HPLC: 移動層にヘキサン/イソプロピルアルコ  
 ール = 9/1 を使い、流速 1.0 ml/分、室  
 15 温、UV (254 nm) で検出する条件で分析  
 したところ、保持時間 6.6 分に単一のピーク  
 を示した。

比旋光度:  $[\alpha]_D^{28} - 9.3^\circ$  (C = 1.00,  
 CHCl<sub>3</sub>)

20 元素分析: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O として  
 計算値: C、62.15; H、6.36;  
 N、16.02  
 実測値: C、62.05; H、6.37;  
 N、16.08

25 <sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:  
 0.96 (3H, dd)、2.1-2.5 (6H, m)、  
 2.6-2.8 (2H, m)、2.91 (1H, q)、4.64 (2H, s)、  
 4.80 (1H, d)、4.89 (1H, d)、5.48 (1H, brs)、



(23)

6.7 - 6.8 (2H, m) 、 7.47 - 7.63 (1H, m) 、  
7.79 (1H, s) 、 8.03 (1H, s) 。

## 実施例 2

(2RS, 3RS) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニ  
5 ル) - 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1  
- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタ  
ン-2-オール  
(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル)  
- 3-メチル-2-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾ  
10 ル-1-イル) メチル] オキシランの代わりにそのラセ  
ミ体である (2RS, 3SR) - 2 - (2, 4-ジフル  
オロフェニル) - 3-メチル-2-[ (1H-1, 2,  
4-トリアゾール-1-イル) メチル] オキシランを使  
って実施例 1 と同様にして表題の化合物をえた。

15 HPLC: 移動相にヘキサン/イソプロピルアルコ  
ール = 9/1 を用い、流速 1.0 ml/分、室  
温、UV (254 nm) で検出する条件で分析  
したところ、保持時間 6.6 分と 5.8 分に面  
積比 1:1 の 2 本のピークを示した。

20  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :  
0.96 (3H, dd, J=3Hz, 7Hz) 、 2.1 - 2.5 (6H, m) 、  
2.6 - 2.8 (2H, m) 、 2.91 (1H, q, J=7Hz) 、  
4.64 (2H, s) 、 4.80 (1H, d, J=15Hz) 、  
4.89 (1H, d, J=15Hz) 、 5.47 (1H, brs) 、  
25 6.7-6.8 (2H, m) 、 7.5 - 7.6 (1H, m) 、  
7.79 (1H, s) 、 8.02 (1H, s)

## 実施例 3

(2S, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル)

(24)

- 3 - (4-メチレンピペリジン-1-イル) - 1 -  
 (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン  
 - 2 - オール

(2R, 3S) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル)  
 5 - 3-メチル-2-[ (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] オキシランの代わりにそのエナ  
 ンチオマーである (2S, 3R) - 2 - (2, 4-ジフ  
 ルオロフェニル) - 3-メチル-2-[ (1H-1, 2,  
 4-トリアゾール-1-イル) メチル] オキシランを使  
 10 って実施例 1 と同様にして表題の化合物をえた。

HPLC: 移動層にヘキサン/イソプロピルアルコ  
 ール = 9/1 を用い、流速 1.0 ml/分、室  
 温、UV (254 nm) で検出する条件で分析  
 したところ、保持時間 5.8 分に単一のピーク  
 15 を示した。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :  
 0.96 (3H, dd, J=3Hz, 7Hz) 、 2.1 - 2.5 (6H, m) 、  
 2.6-2.8 (2H, m) 、 2.91 (1H, q, J=7Hz) 、  
 4.64 (2H, s) 、 4.80 (1H, d, J=15Hz) 、  
 4.89 (1H, d, J=15Hz) 、 5.48 (1H, brs) 、  
 20 6.7 - 6.8 (2H, m) 、 7.5 - 7.6 (1H, m) 、  
 7.78 (1H, s) 、 8.03 (1H, s)

実施例 4 ~ 14

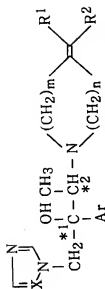
実施例 1 と同様にして、表 5 に示される原料を使用し  
 25 て表 6 に示される実施例 4 から 14 の化合物を合成した。

表 5

実施例 番 号	エポキシ化合物 (II)				アミン誘導体 (III)			
	X	*1	*2	Ar	$\begin{array}{c} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_m \text{---} \\ \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}^1 \\ \text{---} \text{R}^2 \end{array} \end{array}$	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m n
4	CH	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	H	H	2	2
5	CH	RS	SR	2,4-ジフルオロ フェニル	H	H	2	2
6	N	R	S	4-クロロフェニル	H	H	2	2
7	N	R	S	2,4-ジクロロ フェニル	H	H	2	2
8	N	RS	SR	2,4-ジフルオロ フェニル	H	CH <sub>3</sub>	2	2
9	N	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2	2
10	N	RS	SR	2,4-ジフルオロ フェニル	H	Ph*	2	2
11	N	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	Ph*	Ph*	2	2
12	N	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	H	CH=CH <sub>2</sub>	2	2
13	N	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	H	H	3	1
14	N	R	S	2,4-ジフルオロ フェニル	H	H	2	1

\* Ph はフェニル基を表す

表 6



実施例 番号	えられた化合物										$^1\text{H}$ -NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )
	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	X	m	n	*1	*2	絶対配置	Ar		
4	H	H	CH	2	2	R	R	2,4-ジフル オロフェニル			1.03 (3H, dd, $J = 5\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 2.2 - 2.4 (8H, m), 2.77 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$ ), 4.54 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 6.7 - 6.8 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.5 - 7.6 (1H, m)
5	H	H	CH	2	2	RS	RS	2,4-ジフル オロフェニル			1.02 (3H, dd, $J = 5\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 2.2 - 2.4 (8H, m), 2.77 (1H, q, $J = 7\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$ ), 4.54 (1H, d, $J = 14\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 6.7 - 6.8 (3H, m), 6.92 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.5 - 7.6 (1H, m)

6	H	H	N	2	2	R	4-クロロ 7-フェニル	1.07 (3H,d,J = 7Hz), 2.0-2.4 (8H,m)、 2.55 (1H,q,J = 7Hz), 4.41 (1H,d,J = 14Hz)、 4.61 (2H,s)、4.70 (1H,d,J = 14Hz)、5.80 (1H,s)、7.2-7.5 (4H,m)、7.84 (1H,s)、 8.17 (1H,s)
7	H	H	N	2	2	R	2,4-ジクロ ロ7-フェニル	0.80 (3H,d,J = 7Hz), 2.2-2.4 (4H,m)、 2.4-2.6 (2H,m)、2.9-3.1 (2H,m)、3.55 (1H,q,J = 7Hz)、4.66 (2H,s)、4.83 (1H,d, J = 15)、4.91 (1H,s)、5.52 (1H,d,J = 15Hz)、 7.09 (1H,dd,J = 9Hz,2Hz)、7.27 (1H,d,J = 2Hz)、7.56 (1H,d,J = 9Hz)、7.74 (1H,s)、 7.93 (1H,s)、8.04 (1H,s)
8	H	CH <sub>3</sub>	N	2	2	RS	2,4-ジフル オロ7-フェニル	0.97 (3H,dd,J = 3Hz,7Hz), 1.56 (3H,d,J = 7Hz), 2.1-2.5 (6H,m)、2.5-2.8 (2H,m)、 2.87 (1H,q,J = 7Hz), 4.79 (1H,d,J = 15Hz)、 4.88 (1H,d,J = 15Hz), 5.17 (1H,q,J = 7Hz)、 5.62 (1H,s)、6.7-6.9 (2H,m)、7.27 (1H, s)、7.5-7.6 (1H,m)、7.79 (1H,s)、8.05 (1H,s)

9	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	N	2	2	R	2,4-ジフル オロフエニル	0.88 (3H,t,J = 7Hz), 0.97 (3H,dd,J = 7Hz, 4Hz), 1.2 - 1.4 (6H,m), 1.9 - 2.0 (2H,m), 2.1 - 2.3 (6H,m), 2.6 (2H,m), 2.86 (1H,q, J = 7Hz), 4.78 (1H,d,J = 15Hz), 4.88 (1H, d,J = 16Hz), 5.10 (1H,t,J = 7Hz), 5.6 (1H, brs), 6.7 - 6.8 (2H,m), 7.3 - 7.6 (1H,m), 7.79 (1H,s), 8.05 (1H,s)
10	H	Ph	N	2	2	RS	2,4-ジフル オロフエニル	0.97 (3H,dd,J = 3Hz,7Hz), 1.56 (3H,d,J = 7Hz), 2.6 - 2.7 (1H,m), 2.7 - 2.8 (1H,m), 2.91 (1H,q,J = 7Hz), 4.82 (1H,d,J = 15Hz), 4.91 (1H,d,J = 15Hz), 5.5 (1H,brs), 6.26 (1H,s), 6.7 - 6.8 (2H,m), 7.1 - 7.2 (3H,m), 7.3 (2H,m), 7.5 - 7.6 (1H,m), 7.79 (1H,s), 8.03 (1H,s)
11	Ph	Ph	N	2	2	R	2,4-ジフル オロフエニル	1.00 (3H,dd,J = 7Hz), 2.35 (6H,s), 2.6 - 2.7 (2H,m), 2.89 (1H,q,J = 7Hz), 4.76 - 4.90 (2H,dd,J = 9Hz,15Hz), 6.7 - 6.8 (2H, m), 7.1 - 7.3 (10H,m), 7.5 (1H,m), 7.78 (1H,s), 8.05 (1H,s)

12	H	CHCH <sub>2</sub>	N	2	2	R	2,4-ジフル オロブエニル	0.95, 1.01 (3H, each dd, J = 3 Hz, 7 Hz), 1.76 (2H, d), 2.1 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.4 (2H, m), 2.6 - 2.7 (1H, m), 2.9 (1H, m), 3.0 - 3.3 (1H, m), 4.6 - 5.2 (3H, m), 5.51 (1H, brs), 5.4 - 5.7 (1H, m), 5.82, 6.05 (1H, each d, J = 11 Hz, 16 Hz), 6.7 - 6.8 (1H, m), 7.5 - 7.6 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.02 (1H, s)
13	H	H	N	3	1	R	2,4-ジフル オロブエニル	1.02 (3H, dd, J = 3, 7 Hz), 1.5 - 1.8 (2H, m), 2.0 - 2.2 (2H, m), 2.3 - 2.5 (2H, m), 2.6 - 2.9 (3H, m), 3.15 (1H, d, J = 10 Hz), 4.65 (1H, s), 4.70 (1H, s), 4.75 (1H, J = 15 Hz), 5.53 (1H, s), 6.7 - 6.9 (2H, m), 7.5 - 7.6 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.04 (1H, s)
14	H	H	N	2	1	R	2,4-ジフル オロブエニル	0.90 (3H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 2.43 (2H, brs), 2.7 - 2.9 (2H, m), 3.2 - 3.4 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 15 Hz), 4.86 (1H, d, J = 2 Hz), 4.90 (1H, d, J = 15 Hz), 6.7 - 6.8 (2H, m), 7.4 - 7.5 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, s)

実施例 15 ( 実施例 1 の化合物の別途合成法 )

( 2 R , 3 S ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル )  
- 3 - メチル - 2 - [ ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール  
- 1 - イル ) メチル ] オキシラン 17 . 59 g ( 7 0  
5 m m o l ) を 4 - メチレンピペリジン水溶液 ( 含有量 6  
1 % ) 113 g に溶かし、90℃で21時間加熱還流し  
た。反応後、過剰の 4 - メチレンピペリジンを減圧下留  
去し、残留物をイソプロピルアルコール 140 ml に溶  
かし、イソプロピルアルコール 50 ml に溶かした p -  
10 トルエンスルホン酸一水和物 13 . 32 g ( 70 m m o  
l ) を加えた。室温で1時間、冷蔵庫で一晩放置後、析  
出した結晶を濾取しイソプロピルアルコール 50 ml で  
洗浄後、乾燥すると ( 2 R , 3 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジ  
フルオロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチレンピペリジン -  
15 1 - イル ) - 1 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール -  
1 - イル ) ブタン - 2 - オールの p - トルエンスルホン  
酸塩の結晶 32 . 20 g がえられた。

上記でえられた p - トルエンスルホン酸塩 18 . 3 g  
にエチルエーテル 40 ml および 1 N - 水酸化ナトリウ  
ム水溶液 35 ml を加え有機層を分取し、無水硫酸マグ  
20 ネシウム 5 g で乾燥後溶媒を留去した。残留液に n - ヘ  
キサン 40 ml を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥す  
ると目的とする ( 2 R , 3 R ) - 2 - ( 2 , 4 - ジフル  
オロフェニル ) - 3 - ( 4 - メチレンピペリジン - 1 -  
25 イル ) - 1 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 -  
イル ) ブタン - 2 - オールが 9 . 43 g えられた。この  
ものは実施例 1 の化合物と <sup>1</sup>H - NMR が一致した。

参考例 1



## 4-ベンジリデンピペリジン塩酸塩の合成

(1) アルゴン気流下、塩化ベンジルトリフェニルホスホニウム 49.0 g (126 mmol) を無水テトラヒドロフラン 100 ml に懸濁し、氷冷下、ブチルリチウム 86 ml を滴下した。室温で 1 時間攪拌後、1-ベンジル-4-ピペリドンの無水テトラヒドロフラン溶液を氷冷下滴下し、15 時間加熱還流した。反応溶液を濾過し、濾液にジエチルエーテル、水を加え有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去してえられた油状物をシリカゲル 1 kg を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:100-3:100) で溶出して 1-ベンジル-4-ベンジリデンピペリジン 22.6 g をえた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :  
2.4 - 2.5 (4H, m)、2.5 - 2.6 (4H, m)、  
3.52 (2H, s)、6.27 (1H, s)、7.1 - 7.4 (10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-ベンジリデンピペリジン 24.6 g (96 mmol) をジクロロエタン 200 ml に溶かし、氷冷下、クロロギ酸 1-クロロエチル 11.1 ml (102 mmol) を滴下した。反応液を 30 分加熱還流し、その後室温で 1.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して反応液を 80 ml に濃縮し、メタノール 200 ml を加え 12 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去してえられた残留物にイソプロピルエーテル 100 ml を加え沈澱物を濾取し、表題化合物 8.6 g をえた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :  
2.74 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、2.84 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、

( 32 )

3. 18 (2H, brs)、3. 31 (2H, brs)、6. 47 (1H, s)、  
7. 1 - 7. 4 (5H, m)、9. 8 (2H, brs)

## 参考例 2

## 4-ジフェニルメチレンピペリジンの合成

- 5 (1) イソニベコチン酸エチルエステル 102 g (650 mmol) をジオキサン 100 ml に懸濁し、氷冷下にてブトキシカルバメート 213 g (974 mmol) を加え 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、1-  
10 リジン 234 g をえた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 27 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、1. 46 (9H, s)、  
1. 6 - 1. 7 (2H, m)、1. 8 - 1. 9 (2H, m)、  
2. 3 - 2. 5 (1H, m)、2. 8 - 2. 9 (2H, m)、  
15 3. 7 - 4. 0 (2H, m)、4. 14 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )

- (2) アルゴン気流下、1-ブトキシカルボニル-  
4-エトキシカルボニルピペリジン 26. 4 g (72 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン 100 ml に溶かし、  
氷冷下 2 mol / mol フェニルマグネシウムブロマイド  
20 108 ml を滴下して 2 日間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 200 ml、酢酸エチル 200 ml 中に注ぎ、有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、1-ブトキシカルボニル-4-(ヒ  
25 ドロキシジフェニル) メチルピペリジン 34. 7 g をえた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1. 2 (4H, m)、1. 42 (9H, s)、2. 5 - 2. 7 (3H, m)、

( 33 )

4.1 - 4.2 (2H, m) 、 7.2 - 7.5 (10H, m)

( 3 ) 1 - t - プトキシカルボニル - 4 - ( ヒドロキシ  
ジフェニル ) メチルピペリジン 20 g ( 54 mmol )  
をフェノール 12.8 g 、 48 % 臭化水素水 210 ml

- 5 に溶かし、140℃で5時間、室温で15時間攪拌した。  
有機層を分取し、ジエチルエーテルを加え析出した沈澱  
を濾取した。沈澱にジエチルエーテル、水酸化カリウム  
溶液を加え有機層を分取し、水酸化カリウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下留去し、表題化合物 6.1 g をえた。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm :  
2.0 (1H, brs) 、 2.32 (4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 、  
2.91 (4H, t,  $J=6\text{Hz}$ ) 、 7.1 - 7.3 (10H, m)

## 参考例 3

4 - プロベニリデンピペリジン塩酸塩の合成

- 15 ( 1 ) アルゴン気流下、臭化アリルトリフェニルホスホ  
ニウム 2.9 g ( 7.5 mmol ) を無水テトラヒドロ  
フラン 10 ml に懸濁し、氷冷下、ブチルリチウム 4.  
3 ml を滴下した。室温で30分攪拌後、1 - ベンジル  
- 4 - ピペリドン 1 g ( 5.3 mmol ) の無水テトラ  
20 ヒドロフラン溶液を氷冷下滴下し、室温で15時間攪拌  
した。反応溶液を濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え  
有機層を分取した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し  
てえられた油状物をシリカゲル 40 g を用いたカラムク  
25 ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン ( 1 :  
1 - 1 : 3 ) で溶出して1 - ベンジル - 4 - プロピリデ  
ンピペリジン 200 mg をえた。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  ppm :

( 34 )

2.2 - 2.3 (2H, m) 、 2.4 - 2.5 (6H, m) 、  
 3.50 (2H, s) 、 4.98 (1H, d, J=10Hz) 、  
 5.11 (1H, d, J=17Hz) 、 5.82 (1H, d, J=11Hz) 、  
 6.5 - 6.6 (1H, m) 、 7.2 - 7.3 (5H, m)

- 5 (2) 1-ベンジル-4-プロピリデンピペリジン 4.  
 5 g (21 mmol) をジクロロエタン 20 ml に溶かし、氷冷下、クロロギ酸 1-クロロエチル 2.8 ml  
 (25 mmol) を滴下した。反応液を室温で 30 分間  
 攪拌し、その後 30 分間加熱還流した。減圧下溶媒を留  
 10 去して反応液を 10 ml に濃縮し、メタノール 60 ml  
 を加え 12 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去して表  
 題化合物 3.7 g をえた。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

2.3 - 3.0 (4H, m) 、 3.0 - 3.6 (4H, m) 、

- 15 4.7 - 6.3 (4H, m)

#### 製剤例 1 液剤

- 200 ml のマクロゴール 400 をエタノール 750  
 ml に溶かし、これに実施例 1 の化合物、(2R, 3R)  
 -2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メ  
 20 チレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2,  
 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール 5 g  
 を加えて溶かした。さらにエタノールにて全量を 100  
 0 ml とし、液剤として供した。

#### 製剤例 2 軟膏剤

- 25 白色ワセリン 400 g、セタノール 180 g、パラオ  
 キシ安息香酸プロピル 1 g およびセスキオレイン酸ソル  
 ビタン 50 g を水浴上にて 80℃ に保ちながら溶かし、  
 ついで実施例 1 の化合物、(2R, 3R)-2-(2,

( 35 )

4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール 5 g を加えて溶かした。一方、パラオキシ安息香酸メチル 1 g に水を加え  
5 80℃に加熱して溶かした液を前述の液に徐々に加え混合した。冷却後軟膏剤として供した。

## 製剤例 3 クリーム剤

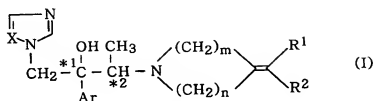
白色ワセリン 15 g、流動パラフィン 200 g、ステア  
10 アリルアルコール 50 g、モノステアリン酸グリセリン  
40 g、プロピレングリコール 145 g およびパラオキシ  
安息香酸プロピル 1 g よりなる混合物を水浴上で 80  
℃に保ちながら溶解し、ついで実施例 1 の化合物、(2  
R, 3 R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-  
15 -(4-メチレンピペリジン-1-イル)-1-(1H-  
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-  
オール 10 g を加えて溶かし、さらに 40 g のステアリ  
ン酸ポリオキシ 40 および 1 g のパラオキシ安息香酸メ  
チルに精製水 498 g を加え、80℃に加熱して溶解し  
20 た液を加えたのち充分攪拌した。攪拌後、冷却水を用い  
て冷却しながら固まるまでさらに充分攪拌し、クリーム  
剤として供した。

## 産業上の利用可能性

本発明化合物は強い抗真菌活性を有している。したが  
って、一般式 (I) で表される本発明化合物を有効成分  
25 とする抗真菌剤は、ヒトおよび動物の真菌疾患に対し、  
その予防および治療に有効であり、また、農園芸用防カ  
ビ剤および工業用防カビ剤などとしても有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 ( I ) :



(式中、Arは無置換またはハロゲン原子およびトリ  
フルオロメチルから選ばれた置換基 1 ～ 3 個で置換さ  
れたフェニル基を示し、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または  
異なって水素原子、低級アルキル基、無置換または  
ハロゲン原子および低級アルキル基から選ばれた置換  
基 1 ～ 3 個で置換されたアリール基、アルケニル基、  
アルキニル基、またはアラルキル基を示し、m は 2 ま  
たは 3 を示し、n は 1 または 2 を示し、X は窒素原子  
または CH を示し、\*1、\*2 は不斉炭素を示す) で  
表される化合物またはその酸付加塩。

2. \*1、\*2 の不斉炭素の絶対配置が (R, R) であ  
る請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその酸付加塩。
3. \*1、\*2 の不斉炭素の絶対配置が (R, R) であ  
る一般式 (I) で表される化合物またはその酸付加塩  
を含み、他の光学異性体を含んでいる混合体である請  
求の範囲第 1 項記載の化合物またはその酸付加塩。
4. X が窒素原子である請求の範囲第 1 項、第 2 項また  
は第 3 項記載の化合物またはその酸付加塩。
5. X が CH である請求の範囲第 1 項、第 2 項または第  
3 項記載の化合物またはその酸付加塩。

6. \*1、\*2の不斉炭素の絶対配置が(R, R)である一般式(1)で示される化合物が(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - メチレンピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ブタン - 2 - オールである請求の範囲第2項または第3項記載の化合物またはその酸付加塩。
7. 請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 10 8. 請求の範囲第2項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
9. 請求の範囲第3項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 10 10. 請求の範囲第4項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 15 11. 請求の範囲第5項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
12. 請求の範囲第6項記載の化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗真菌剤。
- 20 13. 請求の範囲第1項記載の化合物またはその酸付加塩を用いた真菌感染症の治療方法。
14. 請求の範囲第2項記載の化合物またはその酸付加塩を用いた真菌感染症の治療方法。
15. 請求の範囲第3項記載の化合物またはその酸付加塩を用いた真菌感染症の治療方法。
- 25 16. 請求の範囲第4項記載の化合物またはその酸付加塩を用いた真菌感染症の治療方法。
17. 請求の範囲第5項記載の化合物またはその酸付加塩

( 38 )

を用いた真菌感染症の治療方法。

18. 請求の範囲第6項記載の化合物またはその酸付加塩  
を用いた真菌感染症の治療方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00737

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C15 C07D401/06, 403/06, A61K31/40, 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C15 C07D401/00, 403/00, A61K31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 59-33271 (Pfizer Corp.), February 23, 1984 (23. 02. 84), Claim & US, A, 4507484	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 17, 1994 (17. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

July 12, 1994 (12. 07. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.<sup>5</sup> C07D401/06, 403/06, A61K31/40, 31/445</p>		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.<sup>5</sup> C07D401/00, 403/00, A61K31/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>		
<p>国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ONLINE</p>		
<p>C. 関連すると認められる文献</p>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 59-33271 (ファイザー・コーポレーション), 23. 2月. 1984 (23. 02. 84), 特許請求の範囲 & US, A, 4507484	1-18
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために 引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの</p> <p>「Z」 同一パテントファミリー文献</p>		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>17. 06. 94</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>12.07.94</p>
<p>名称及び/あて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>池田 正人 (印)</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3454</p>